

? t s1/3,ab/all  
1/3,AB/1 (Item 1 from file: 351)  
DIALOG(R)File 351: Derwent WPI  
(c) 2007 The Thomson Corporation. All rights reserved.

0000335020

WPI Acc no: 1970-07616R/

Liquid vapour separator and cryogenic liquid - converter

Patent Assignee: TRW INC (THOP)

Patent Family: 2 patents, 2 countries

| Patent Number | Kind | Date     | Application Number | Kind | Date     | Update | Type |
|---------------|------|----------|--------------------|------|----------|--------|------|
| US 3492793    | A    | 00000000 | US 1967690844      | A    | 19671215 | 197006 | B    |
| DE 1919307    | A    | 00000000 | DE 1919307         | A    | 19690411 | 197103 | E    |

Alerting Abstract US A

Liquid-vapour separators incorporate a porous partition, made of micronic screen, sintered bronze or other suitable material, which is permeable to liquid but not to vapour. The equipment has a double-walled Dewar vessel, within which an inner chamber is defined by one porous vapour-barrier, and an outer venting chamber defined by a second such barrier. Vapour and gas are vented by means of a valve. The equipment is suitable for the storage and conversion of cryogenic liquids carried, e.g. in space-craft for life support purposes.

Basic Derwent Week: 197006



Deutsche Kl.: 12 p, 10/01  
30 h, 2/36

# Offenlegungsschrift 1919 307

Aktenzeichen: P 19 19 307.8

Anmeldetag: 11. April 1969

Offenlegungstag: 14. Januar 1971

Ausstellungspriorität: —

Unionspriorität

Datum: —

Land: —

Aktenzeichen: —

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden

Zusatz zu: —

Ausscheidung aus: —

Anmelder: Schering Aktiengesellschaft, 1000 Berlin und 4619 Bergkamen

Vertreter: —

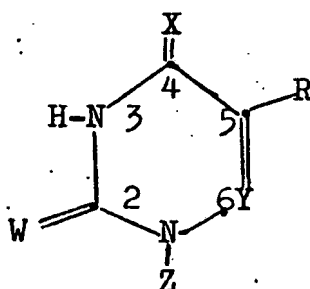
Als Erfinder benannt: Niedballa, Dr. U.; Vorbrüggen, Dr. H.; 1000 Berlin

Benachrichtigung gemäß Art. 7 § 1 Abs. 2 Nr. 1 d. Ges. v. 4. 9. 1967 (BGBl. I S. 960);  
Prüfungsantrag gemäß § 28 b PatG ist gestellt

DT 1919307

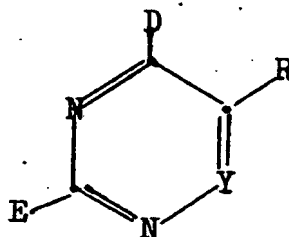
Verfahren zur Herstellung von Nucleosiden

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



I,

worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, ein Halogenatom, eine Nitro- oder Nitrilgruppe, W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-B (mit B in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen), Y ein Stickstoffatom oder die Gruppe CH und Z einen geschützten Zuckerrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet daß man das 1-Acyl- bzw. 1-O-Alkylderivat des geschützten Zuckers mit Verbindungen der allgemeinen Formel



II,

worin R und Y die oben genannte Bedeutung besitzen, D einen silylierten O- oder N-B-Rest, worin B dasselbe wie oben bedeutet, oder eine niedere Alkoxygruppe und E einen silylierten O- oder S-Rest oder eine niedere Alkoxygruppe bedeuten, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators umgesetzt.

1919307

Als Zuckerreste sind insbesondere die von Ribose, Desoxyribose, Arabinose und Glucose zu nennen.

Zweckmässigerweise werden alle freien Hydroxygruppen der Zucker geschützt. Als Zuckerschutzgruppen für die 1-<sup>O</sup>-Acyl- bzw. 1-O-Alkyl-derivate der Zucker kommen vorzugsweise die Benzoyl-, p-Chlorbenzoyl-, Acetyl-, p-Nitrobenzoyl-, p-Toluy- und Benzylgruppe in Frage.

Unter den Silylresten, die für die Reaktion geeignet sind, sind die Trialkylsilylreste - vor allem der Trimethylsilylrest - hervorzuheben.

Als Friedel-Crafts-Katalysatoren eignen sich alle bekannten Lewis-Säuren, besonders Zinntetrachlorid und Zinkchlorid sowie Gemische derselben.

Die Reaktion kann in den meisten gängigen Lösungsmitteln durchgeführt werden, z.B. in Kohlenwasserstoffen, halogenierten Kohlenwasserstoffen (wie Methylenchlorid, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorbenzol), Schwefelkohlenstoff oder Dimethylformamid.

Ganz besonders geeignet sind Dichloräthan und Acetonitril. Die Umsetzung kann bei Raumtemperatur oder höheren Temperaturen, vorzugsweise bei 0 - 150° C, durchgeführt werden. Die Reaktionsteilnehmer werden im allgemeinen in annähernd äquimolekularer Menge in die Reaktion eingesetzt, die Silylverbindung wird jedoch häufig in geringem Überschuss angewendet. Die Reaktion ist im allgemeinen bei Temperaturen von 20° C nach 12 Stunden beendet.

Es ist bekannt (Y.Furukawa, M.Honjo, Chem. Pharm. Bull. 16, 1076 (1968)), dass man Purine mit den oben genannten Zuckerderivaten mit Hilfe von Friedel-Crafts-Katalysatoren zu den entsprechenden N-Glykosiden umsetzen kann. Hingegen versagt diese Reaktion bei Uracilen und Cytosinen und den genannten Zuckerderivaten völlig.

009883/2196

BAD ORIGINAL

Es ist daher überraschend, dass sich die Verbindungen der allgemeinen Formel II mit den oben genannten Zuckerderivaten in glatter Reaktion und in sehr guten Ausbeuten in Gegenwart von Friedel-Crafts-Katalysatoren, wie  $\text{SnCl}_4$  oder  $\text{ZnCl}_2$ , zu den entsprechenden Kl-Glykosiden umsetzen lassen.

Es ist weiter sehr bemerkenswert, dass die gebildeten Glykoside fast ausschliesslich die  $\beta$ -Konfiguration besitzen. Das ist deshalb sehr vorteilhaft, weil nur die  $\beta$ -Glykoside eine biologische Wirkung besitzen. Die nach dem erfindungsgemässen Verfahren erhaltenen Glykoside brauchen also nicht in komplizierter Weise in die Anomeren getrennt zu werden.

Die Ausbeuten, die man bei der Durchführung des neuen Verfahrens erhält, liegen im allgemeinen höher als bei den bisher bekannten Verfahren. Im Durchschnitt sind die Ausbeuten doppelt so hoch. Hinzu kommt, dass die Verbindungen der allgemeinen Formel I nach dem neuen Verfahren wesentlich einfacher herstellbar sind, da bei diesem Syntheseweg die stabilen geschützten Zucker nicht in ihre empfindlichen Halogenderivate überführt werden müssen.

Die nach dem neuen Verfahren hergestellten Verbindungen besitzen cytotoxische, antivirale und enzymhemmende Eigenschaften.

1919307

Beispiel 12',3',5'-Tri-O-benzoyl-6-aza-uridin

2,5 g (5mmol) 2,3,5-Tri-O-benzoyl-1-<sup>O</sup>-acetylribose wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mmol der Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 5,54 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,4 ml  $\text{SnCl}_4$  (3,6mmol) wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde in 50 ml gesättigte  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung gegossen, mit 50 ml Dichloräthan verdünnt und durch Kieselgur gesaugt. An Stelle des Dichloräthans kann auch  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CHCl}_3$  oder Essigsäureäthylester verwendet werden. Die klare organische Phase wurde abgetrennt über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Es blieben 2,7 g eines fast weissen kristallinen Rückstandes. Nach Umkristallisieren aus Äthanol wurden 2,6 g weisse Nadeln erhalten (92 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 192-194° C.

Beispiel 22',3',5'-Tri-O-benzoyl-5-äthyl-uridin

4,27 g 1-Acetyl-tribenzyl<sup>O</sup>ribose (8,4mmol) 3,0 g Bissilylverbindung des 5-Äthyluracils (10,5 mmol) 0,71 ml  $\text{SnCl}_4$  (6mmol) in Dichloräthan (150 ml) wurden 2 Tage bei Raumtemperatur gerührt und wie in Beispiel 1 angegeben aufgearbeitet. Nach Umkristallisieren aus Äthanol erhält man 4,7 g (95 % der Theorie) weisse Prismen vom Schmelzpunkt 159 - 160° C.

Beispiel 32-Desoxy-3',5'-di-O-toluyyl-6-aza-uridin

1,91 g (5 mmol) 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-toluyyl-ribose wurde in 40 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mmol der Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 5,54 ml absolutem Benzol versetzt.

Nach Zugabe von 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  in 30 ml absolutem Dichloräthan wurde 5 Stunden bei 50° C gerührt. Nach dem Erkalten wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der Rückstand (2,5 g Öl) wurde in wenig Chloroform gelöst und das Nucleosid mit Pentan gefällt. Die Behandlung wurde mit dem Nucleosid wiederholt. Das Nucleosid wurde in Äthanol gelöst, mit Aktivkohle geklärt und zur Kristallisation angesetzt. Es kristallisierten 0,5 g weisse Nadeln (20,5 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 178 - 179° C.

#### Beispiel 4

##### 2-Thio-2',3',5'-tri-O-benzoyl-uridin

2,6 g (5,16 mMol) 1-Acetyl-2,3,4-tri-O-benzoyl-ribose in 70 ml absolutem Dichloräthan 6,25 mMol Bissilylverbindung des 2-Thiouracils wurden in 5,3 ml absolutem Benzol gelöst und mit 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  (6,25 mMol) in 20 ml absolutem Dichloräthan 24 Stunden bei Raumtemperatur (oder 5 Stunden bei 50°C) gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte analog Beispiel 1. Nach Kristallisation des Rohproduktes aus Äthanol wurden 1,21 g weisse Nadeln (41 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 104 - 106° C erhalten.

#### Beispiel 5

##### 2-Thio-5-cyano-2',3',5'-tri-O-benzoyl-cytidin

2,6 g 1-Acetyl-2,3,5-tri-O-benzoyl-ribose (5,16 mMol) wurden in 60 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol Bissilylverbindung des 2-Thio-5-cyano-cytosins in 10,8 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,84 ml  $\text{SnCl}_4$  (7,2 mMol) wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt.

1919307

Die Aufarbeitung erfolgte gemäss Beispiel 1.

Der Rückstand wurde in  $\text{CHCl}_3$  gelöst und das Nucleosid mit Pentan gefällt. Nach erneutem Umfällen wurde es in Aceton gelöst, mit Aktivkohle geklärt und nach Zusatz von Cyclohexan kristallisiert. Nach Umkristallisieren aus Benzol wurden 1,1 g feinkristallines Material ( 36,4 % der Theorie) vom Schmelzpunkt  $130 - 135^\circ \text{C}$  erhalten.

#### Beispiel 6

#### 1-(2'-Desoxy-3',5'-di-O-p-nitrobenzoyl-ribofuranosyl)-5-jodo-uracil

6,1 g Bissilylverbindung des 5-Joduracils (16 mMol) wurden in 50 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 7,12 g 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-p-nitrobenzoylribose (16 mMol) in 100 ml absolutem Dichloräthan versetzt. Nach Zugabe von 1,87 ml  $\text{SnCl}_4$  (16 mMol) in 15 ml absolutem Dichloräthan wurde über Nacht gerührt. Nach erneutem Versetzen mit 0,94 ml  $\text{SnCl}_4$  (8 mMol) in 10 ml absolutem Äthylenchlorid wurde weitere 6 Stunden gerührt. Dann wurde mit 0,5 l  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt, mit 200 ml  $\text{NaHCO}_3$ -Lösung geschüttelt und über Kieselgur abgesaugt. Das Kieselgur wurde gut ausgewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und im Vakuum eingeeengt, wobei das Reaktionsprodukt auszukristallisieren begann. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde der Zucker mit Toluol herausgekocht. Das Nucleosid wurde aus Dioxan/Alkohol umkristallisiert.

Ausbeute 4,73 g ( 45,3 % der Theorie) vom Schmelzpunkt  $247-249^\circ \text{C}$ .



1919307

Beispiel 72-Thio-5-cyano-cytidin-2'-desoxy-3',5'-ditoluylat

1,9 g 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-toluytribose (5 mMol) wurden in 70 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol der Bissilylverbindung des 2-Thio-5-cyano-cytosins in 5,8 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  (3,6 mMol) wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit Aktivkohle geklärt. Das Nucleosid wurde durch Umfällen mit Essigester/Pentan vom Zucker befreit und aus Benzol/Cyclohexan umkristallisiert. Ausbeute: 505 mg weisse Nadeln (21 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 130-140° C.

Beispiel 85-Nitro-uridin-tribenzoat

2,5 g 1-Acetyl-tribenzoylribofuranose (5 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und mit 6,25 mMol der Bissilylverbindung des 5-Nitrouracils in 3,16 ml absolutem Benzol versetzt. Nach Zugabe von 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  (3,6 mMol) wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 aufgearbeitet. Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 2,85 g eines weissen Schaumes zurück.

Kristallisation aus Methylenchlorid/Hexan lieferte 1,65 g weisse Nadeln (61,5 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 140° C.

1919307

Beispiel 92-Thio-6-aza-thymidin-tribenzoat

2,2 g 1-Acetyl-tribenzoyl-ribose (4,96 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 2-Thio-6-aza-thymins in 7,9 ml absolutem Benzol und 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan 3 Stunden gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Das Rohprodukt wurde aus Äthanol kristallisiert. Man erhielt 2,41 g farblose Plättchen (82,6 % der Theorie) vom Schmelzpunkt  $156 - 157^\circ \text{C}$ .

Beispiel 101-(2'-Desoxy-3',5'-di-O-p-toluylyl-ribofuranosyl)-5-jodo-uracil

3,64 g 1-O-Methyl-2-desoxy-3,5-di-toluylylribose (10 mMol), 3,7 g Bissilylverbindung des 5-Joduracils sowie 1,18 ml  $\text{SnCl}_4$  (10 mMol) wurden in 75 ml absolutem  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  gelöst. Es wurde 1,5 Stunden am Rückfluss gekocht. Dann wurde abgekühlt und wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der Rückstand wurde in Essigester gelöst und mit Aktivkohle geklärt.

Der Zucker wurde mit Pentan extrahiert und das Nucleosid aus Methanol kristallisiert.

Ausbeute: 1,6 g (27,4 % der Theorie) vom Schmelzpunkt  $193 - 194^\circ \text{C}$ .

Beispiel 116-Azauridintriacetat

1,29 g Tetraacetylribose (5 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Azuracils in 5,54 ml absolutem Benzol sowie 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

009883/2196

- 9 -

BAD ORIGINAL

1919307

Das Rohprodukt - 1,4 g eines fast farblosen Öles - wurde aus Äthanol nach Zusatz eines Impfkristalles kristallisiert.

Ausbeute: 968 mg farblose Nadeln (52,2 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 102 - 103° C.

### Beispiel 12

#### 6-Aza-thymidin-tribenzoat

2,5 g 1-Acetyl-2,3,5-tribenzoylribose (4,96 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Azathymins in 3,36 ml absolutem Benzol und 0,42 ml SnCl<sub>4</sub> (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels blieben 2,4 g einer weissen viskosen Masse zurück, die nach Umkristallisieren aus Äther/Äthanol einen Schmelzpunkt von 132 - 133° C besass. Ausbeute: 2,2 g (77 % der Theorie).

### Beispiel 13

#### 1-(2',3',4',5'-Tetra-acetyl-glucopyranosyl)-6-aza-uracil

1,95 g Pentaacetylglucose (5 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Azauracils in 3,95 ml absolutem Benzol sowie 0,42 ml SnCl<sub>4</sub> (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan 5 Stunden bei 60° C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Es blieben nach Abziehen des Lösungsmittels 1,59 g eines gelblichen Öles zurück. Aus dem Öl wurden durch Kristallisation aus Äthanol 1,26 g (56,8 % der Theorie) farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 206 - 207°C erhalten.

Beispiel 141-(1',3',5'-Tri-benzyl-arabinofuranosyl)-6-aza-uracil

2,51 g 1-Acetyl-2,3,5-tri-benzyl-arabinofuranose (5 mMol), 6,25 mMol Bissilylverbindung des 6-Aza-uracils in 3,95 ml absolutem Benzol sowie 0,42 ml  $\text{SnCl}_4$  (3,6 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan gelöst und 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Der ölige Rückstand (2,43 g) wurde aus Methylenchlorid/Pentan kristallisiert. Man erhielt 0,7 g seidenglänzende lange Nadeln (27,2 % der Theorie) vom Schmelzpunkt 123 - 124° C.

Beispiel 154-C-Methyl-5-jod<sup>o</sup>-uridin-tribenzoat

2,5 g 1-Acetyl-tribenzoylribose (5 mMol) und 1,66 g 2,4-Dimethoxy-5-jod-pyrimidin (6,25 mMol) sowie 0,84 ml  $\text{SnCl}_4$  (7,2 mMol) wurden in 100 ml absolutem Dichloräthan 4 Stunden gerührt. Es wurde wie in Beispiel 1 beschrieben aufgearbeitet.

Nach Abziehen des Lösungsmittels blieben 3,3 g eines gelbgefärbten Öles zurück.

Kristallisation aus Äthanol lieferte 2,31 g (66,5 % der Theorie) weisse Nadeln vom Schmelzpunkt 183 - 184° C.

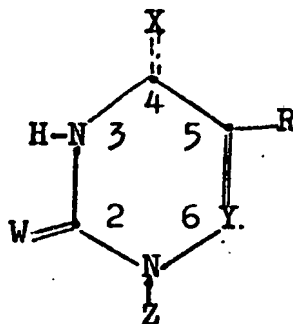
Beispiel 16

Die Reaktion gemäss Beispiel 1 wurde in verschiedenen Lösungsmitteln und mit mehreren Katalysatoren durchgeführt. Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Reaktionsausbeuten unter verschiedenen Reaktionsbedingungen.

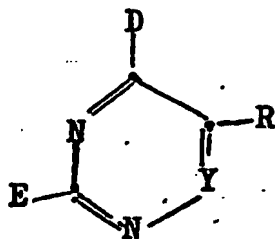
| Lösungsmittel                           | Katalysator                        | Reaktionsbedingungen<br>Zeit (Stunden)   Temperatur (°C) | Ausbeute in %<br>roh | Ausbeute in %<br>recrystallin |
|-----------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl | SnCl <sub>4</sub>                  | 4   20                                                   | 97                   | 92                            |
| CH <sub>3</sub> CN                      | SnCl <sub>4</sub>                  | 4   20                                                   | 97                   | 92,5                          |
| Dioxan                                  | SnCl <sub>4</sub>                  | 4   101                                                  | 97                   | 97                            |
| Tetrahydrofuran                         | SnCl <sub>4</sub>                  | 3   65                                                   | 98                   | 75                            |
| Dimethylformamid                        | SnCl <sub>4</sub>                  | 4   153                                                  | 77,5                 | 68,5                          |
| Benzol                                  | SnCl <sub>4</sub>                  | 6   80                                                   | 80,5                 | 66                            |
| Toluol                                  | SnCl <sub>4</sub>                  | 6   111                                                  | 86                   | 66                            |
| CS <sub>2</sub>                         | SnCl <sub>4</sub>                  | 4   46                                                   | 87                   | 67                            |
| CCl <sub>4</sub>                        | SnCl <sub>4</sub>                  | 4   77                                                   | 93                   | 73                            |
| Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl | ZnCl <sub>2</sub>                  | 5   84                                                   | 100                  | 83                            |
| Cl-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Cl | TiCl <sub>4</sub>                  | 30   20                                                  | 65                   | 40                            |
| Chlorbenzol                             | AlCl <sub>3</sub>                  | 6   132                                                  | 63                   | 40                            |
| Tetrachloräthan                         | FeCl <sub>3</sub>                  | 5   146                                                  | 44                   | 25                            |
| CS <sub>2</sub>                         | BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O | 6   46                                                   | 70                   | 60                            |

# P a t e n t a n s p r u c h

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen, ein Halogenatom, eine Nitro- oder Nitrilgruppe, W ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, X ein Sauerstoffatom oder die Gruppe N-B (mit B in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder einer Alkylgruppe mit 1-4 C-Atomen), Y ein Stickstoffatom oder die Gruppe CH und Z einen geschützten Zuckerrest bedeuten, dadurch gekennzeichnet, daß man das 1-Acyl- bzw. 1-O-Alkylderivat des geschützten Zuckers mit Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R und Y die oben genannte Bedeutung besitzen, D einen silylierten O- oder N-B-Rest, worin B dasselbe wie oben bedeutet, oder eine niedere Alkoxygruppe und E einen silylierten O- oder S-Rest oder eine niedere Alkoxygruppe bedeuten, in Gegenwart eines Friedel-Crafts-Katalysators umgesetzt.